

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.Г. Асирян, О.В. Матющенко, О.Н. Мацук

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В представленной обзорной статье автор изучил вопросы патогенеза бронхиальной астмы. Рассмотрена роль Т-лимфоцитов в формировании и регуляции иммунного ответа при этом заболевании, значительное внимание уделено функции Т-лимфоцитов регуляторных, изменение количества и функции которых способствует развитию иммунных нарушений. Особое значение в формировании бронхиальной астмы имеют В-лимфоциты, активация этого звена иммунной системы играет одну из решающих ролей в развитии этой патологии. Автором представлены последние научные данные о В-лимфоцитах, активации их рецепторов при бронхиальной астме. Тучным клеткам и базофилам принадлежит центральная роль в патогенезе немедленных аллергических реакций. В то же время, значение этих клеток в патогенезе бронхиальной астмы является предметом изучения, полученная в настоящее время информации изложена в данной статье. Представленные результаты различных научных исследований о роли Т- и В-лимфоцитов, а также о функции тучных клеток в развитии бронхиальной астмы будут способствовать более глубокому пониманию вопросов патогенеза заболевания, что необходимо в выборе терапии и профилактики этой патологии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, тучные клетки.

PATHOGENETIC ASPECTS OF BRONCHIAL ASTHMA

E.G. Asiryan, O.V. Matyuschenko, O.N. Matsuk

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

In the presented review article, the author studied the pathogenesis of bronchial asthma. The role of T-lymphocytes in the formation and regulation of the immune response in case of this disease is considered, considerable attention is paid to the function of regulatory T-lymphocytes, the change in the number and function of which contributes to the development of immune disorders. Of particular importance in the formation of bronchial asthma are B-lymphocytes, the activation of this part of the immune system plays one of the decisive roles in the development of this pathology. The author presents the latest scientific data on B-lymphocytes, the activation of their receptors in bronchial asthma. Mast cells and basophils have a central role in the pathogenesis of immediate allergic reactions. At the same time the importance of these cells in the pathogenesis of bronchial asthma is the subject of study, the information currently obtained is presented in this article. The presented results of various scientific studies on the role of T- and B-lymphocytes, as well as on the function of mast cells in the development of bronchial asthma will contribute to a deeper understanding of pathogenesis of this disease which is necessary in the choice of therapy and prevention of this pathology.

Key words: bronchial asthma, T-lymphocytes, B-lymphocytes, mast cells.

Бронхиальная астма является одним из наиболее частых аллергических заболеваний, рост кото-

рого наблюдается в течение последних лет в мире как у взрослых, так и среди детского населения.

Адрес для корреспонденции: Е.Г. Асирян, e-mail: lena.asiryan@mail.ru, тел.: +375(29)515 04 86

Заболеваемость этим заболеванием в разных странах колеблется от 1 до 18% [1, 2, 3]. Более 300 млн. человек в мире страдают этой патологией, 14% из них – дети. Распространенность симптомов БА у детей 6-7 лет, дошкольного возраста, составила 11,1–11,6%, среди подростков 13–14 лет 13,2–13,7% [1, 4]. Частота встречаемости заболевания среди детского населения в Республике Беларусь составляет 10–15% [5]. К 2025 году, учитывая стремительно нарастающую урбанизацию, количество пациентов с БА может увеличиться еще на 100 миллионов [6]. Каждый год в мире от бронхиальной астмы умирает около 250 000 человек [6, 7].

Неуклонный рост числа пациентов с бронхиальной астмой обуславливает повышенный интерес к проблемам детской аллергологии, способствует увеличению количества исследований и публикаций по данной проблеме [8].

В основе патогенеза бронхиальной астмы лежат нарушения функции иммунитета, дисфункция механизмов регуляции иммунного ответа [9]. Хроническое аллергическое воспаление, в котором иммунная система играет главенствующую роль, обуславливает возникновение повторяющихся приступов обструкции бронхов, обратимых спонтанно либо в результате лечения [10, 11].

РОЛЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Согласно литературным данным, в патогенезе БА имеет место дисбаланс в системе Т-хелперов, с преобладанием Т-хелперов 2-го типа и относительным снижением активности Т-хелперов 1-го типа [12, 13].

Вариант иммунного ответа обуславливают генетические особенности иммунологических реакций организма. Молекулярные механизмы Th2-хелперного ответа связаны с различным уровнем транскрипции генов цитокинов, который обуславливает продукцию определенных цитокинов. Регулирование ответа обеспечивает взаимодействие между структурой хроматина, факторами транскрипции и генной активацией [12, 13, 14].

У здоровых людей преобладает генерация Th1-лимфоцитов, которая продуцирует преимущественно гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12, лимфотоксин. Гамма-интерферон индуцирует дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибирует формирование Th2 клеток [16, 17]. У большинства пациентов с бронхиальной астмой хроническое воспаление дыхательных путей может быть связано с Th-2-лимфоцитами, которые продуцируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-33

[18, 19]. Эти цитокины отвечают за формирование гуморального иммунного ответа, в том числе, за продукцию IgE [20, 21].

Неравномерный апоптоз Th1 и Th2 эффекторных клеток наблюдается у atopических пациентов. При этом происходит преимущественное удаление циркулирующих клеток памяти и эффекторных Th1-лимфоцитов, особенно высоко экспрессирующих интерферон- γ и сохранение долгоживущих Th2 клеток [22]. Установлено, что Th2-лимфоциты могут индуцировать эозинофильную инфильтрацию в кожу в отсутствие антигенспецифического IgE [23].

Присоединение инфекционного поражения у пациентов с бронхиальной астмой способствует формированию иммунных реакций в бронхах, характерных для Th1-зависимой патологии [24]. Установлено, что респираторно-синцитиальная инфекция при наличии сенсibilизации к аллергену усиливает Th1-ответ, сдвигая общий Th1/Th2-баланс в его сторону [25, 26].

Установлено, что Th1-лимфоциты, продуцирующие ИЛ-2 и интерферон- γ , активируют макрофаги, участвуют в клеточном иммунном ответе, а также защите организма против внутриклеточных микроорганизмов и вирусов [27].

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

В настоящее время наиболее специфическим маркером популяции Treg является внутриклеточный транскрипционный фактор FoxP3 [28]. Treg с фенотипом $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ чаще выявляется в слизистых оболочках, регулирует переключение синтеза В-клетками IgM на IgA, функции Th1 и Th2 [29].

В механизмах формирования и регуляции иммунного ответа при различной патологии Treg принадлежит основная роль. Эти клетки играют существенную роль в патогенезе аллергических заболеваний, однако имеющиеся данные в ряде случаев противоречивы [30]. Изменение количества и функции Treg способствует развитию иммунных нарушений. При воспалительных процессах любой этиологии количество $CD4^+CD25^+$ Т-клеток может повышаться [31].

$CD4^+CD25^+$ Т-клетки участвуют в поддержании баланса среди лимфоидных клеток, препятствуют избыточной активации иммунной системы. Установлено, что при дефиците Treg или при их функциональной недостаточности возможно развитие дисбаланса между Th2-клетками и Treg, что меняет представление о ведущей патогенети-

ческой роли дисбаланса Th1- и Th2-клеток при аллергии [32].

В то же время имеется ряд данных о повышении уровня Treg при аллергических заболеваниях, однако их супрессорная активность при этом была снижена [33]. При сравнении уровня Treg (CD4⁺CD25^{hi}, экспрессия FOXP3) в группах детей с различными проявлениями аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит) между собой достоверных отличий не было установлено. Однако, при сопоставлении данных процентного содержания Treg в группе детей с аллергией с группой здоровых пациентов установлено статистически значимое увеличение этого показателя при наличии аллергической патологии [30].

При бронхиальной астме легкой степени тяжести наблюдается статистически значимое снижение CD4⁺CD25^{high} по сравнению со здоровыми лицами. При тяжелом течении заболевания установлено повышение CD4⁺CD25^{high} по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания [33].

Согласно данным, полученным Shi с соавт., при обострении атопической бронхиальной астмы происходит увеличение количества Т-регуляторных, в тоже время не происходит роста их активности [34].

Увеличение Treg лимфоцитов наблюдалось при атопической бронхиальной астме в сравнении с пациентами с неаллергической формой заболевания. При этом также установлен сдвиг в сторону ИЛ-17 при неаллергической БА, что способствовало участию нейтрофилов в воспалении и снижению функциональной активности Treg [35].

Однако в других исследованиях установлено, что повышение содержания Treg статистически значимо только в период ремиссии и не достоверно во время обострения аллергического процесса. Уровни Treg как в приступном, так и межприступном периодах не различались по абсолютному содержанию Treg, а также по уровню экспрессии гена FOXP3. В норме с возрастом содержание Treg постепенно снижается, тогда как при аллергии наблюдается лишь начальный этап этого снижения (до 6 лет), который в дальнейшем остается незавершенным [30].

Установлено, что Т-reg играют роль в сохранении гомеостаза легочного иммунитета, способны обеспечивать иммунологическую толерантность в респираторном тракте [12]. Т-reg подавляют Th2-лимфоциты, тормозят активность В-лимфоцитов, что способствует угнетению синтеза провоспали-

тельных цитокинов и нарушает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [33].

ФУНКЦИИ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

При обострении атопической бронхиальной астмы наблюдается повышение уровня В-лимфоцитов, свидетельствующее об активации В-клеточного звена иммунной системы. CD23 (FcεRII-рецептор) – это мембранный гликопротеин, являющийся низкоаффинным рецептором для IgE. FcεRIIA рецептор имеется на субпопуляции В-клеток, а FcεRIIB – на моноцитах, эозинофилах и других В-клетках [29]. Известно, что ИЛ-4 усиливает экспрессию рецепторов. Соединение IgE с FcεRII-рецептором способствует активации многих эффекторных клеток [36]. CD21 рецептор для комплемента, представленный на Т-клетках, дендритных клетках и В-лимфоцитах служит естественным лигандом CD23 [29].

Усиление экспрессии CD23 рецепторов на зрелых В-клетках в легких, бронхиальных лимфатических узлах и селезенке установлено при астматическом фенотипе, который характеризуется эозинофильным воспалением, гиперреактивностью дыхательных путей, гиперсекрецией слизи и увеличением секреции Th2 цитокинов. Увеличение количества В-клеток связывают с увеличением образования специфических антител к определенным аллергенам у таких пациентов [37].

Установлено, что Т-лимфоциты и В-лимфоциты являются основными клетками в развитии аллергической бронхиальной астмы. В-лимфоциты были обнаружены вблизи крупных дыхательных путей через 24 часа после контакта с аллергеном [38]. На основании имеющихся данных, можно предположить, что В-лимфоциты способны спровоцировать астматический ответ без действия Т-лимфоцитов и без значительного участия IgE [39]. В ходе исследования выявлено, что благодаря выделению цитокинов и взаимодействию с Т-лимфоцитами, эти клетки могут влиять на развитие и поддержание фиброза стенки дыхательных путей [40].

В-клетки принимают активное участие в формировании иммунного ответа на ингаляционные аллергены, особенно при его низких концентрациях, при этом наблюдается рост аллерген-специфических Т-клеток [41].

Известно, что В-лимфоциты ухудшают течение бронхиальной астмы путем продуцирования IgE, однако, установлено, что эти клетки также способ-

ны выполнять защитную функцию при формировании ответа организма на аллергены [40].

УЧАСТИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И БАЗОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Тучным клеткам и базофилам принадлежит центральная роль в патогенезе немедленных аллергических реакций. На поверхности базофилов имеется от 6000 до 60000 высокоаффинных Fcε-рецепторов, связывающих IgE. Гранулы базофилов содержат большое количество медиаторов аллергии (гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, факторы хемотаксиса, гепарин) [42]. Медиаторы выделяются при дегрануляции базофилов, возникающей после взаимодействия связанного базофилом антитела класса IgE с соответствующим аллергеном. Базофилы могут выделять IL-4, IL-5, IL-6 другие цитокины, которые принимают участие в патогенезе бронхиальной астмы [12].

Установлено, что на базофилах, также как на Т-клетках расположен FcεRI рецептор, который состоит из α-, β- и двух γ-цепей, при этом только α-цепь связывает IgE. β- и γ-цепи принимают участие в передаче сигнала при связывании IgE с аллергеном, что приводит в итоге к высвобождению медиаторов [29].

Повышение IgE в сыворотке крови приводит к его связыванию с высокоаффинным рецептором на базофилах. Комплекс аллерген-специфический иммуноглобулин-рецептор к IgE запускает каскад активации базофилов, который способствует дегрануляции клеток с высвобождением медиаторов аллергического воспаления, определяя иммунный ответ по Th2-типу [43, 44].

Установлено, что тучные клетки могут потенциально вызывать ремоделирование бронхов непосредственно через собственные эффекты или косвенно через эозинофилы и Т-лимфоциты [12]. Этому способствуют медиаторы этих клеток, триптаза, гистамин, что приводит к ремоделированию бронхов. В то же время, тучные клетки играют роль в усилении ангиогенеза бронхов при ремоделировании [45].

Известно, что дегрануляция базофилов сопровождается появлением активационных молекул – CD203c и CD63 [46]. Базофилы и тучные клетки составляют 0,5% всех клеток бронхиального лаважа ($1-7 \times 10^6$ на 1 г ткани), имеют 50-300 тыс. рецепторов для IgG4, IgE I типа, для медиаторов (H2-гистаминовые, адreno- и холиноэргические

и др.). Они являются важным источником медиаторов гиперчувствительности немедленного типа и цитокинов, которые выделяются местно в процессе дегрануляции [29]. Установлено, что количество базофилов в мокроте повышено как при atopической бронхиальной астме, так и при неатопической, однако наиболее высокий уровень установлен у пациентов с эозинофильным фенотипом [47].

В литературе представлены данные о зависимости уровня спонтанной активации базофилов от возраста детей с хронической крапивницей [48]. Между показателями общего IgE и спонтанной активацией базофилов выявлена статистически значимая положительная корреляция в группах пациентов с обострением atopического дерматита [43].

У пациентов с БА зарегистрирована инфильтрация гладкой мускулатуры дыхательных путей тучными клетками [49]. При проведении эндобронхиальной биопсии установлено увеличение химаза-положительных тучных клеток. Это может быть связано с повышением количества сосудов, а также с увеличением количества клеток, экспрессирующих проангиогенные цитокины (фактор роста эндотелия сосудов). Под воздействием аллергена установлена значительная инфильтрация слизистой дыхательных путей тучными клетками, имеющими фенотип c-kithiCD123⁺FcεRI⁺. Наличие этих клеток может отражать аллергический фенотип [50]. Установлено, что при увеличении уровня базофилов в легких, промывных водах бронхов, наблюдалось снижение уровня этих клеток в крови [49].

Общепризнанным маркером базофилов крови, наиболее часто используемым для их идентификации, является CD203c (ectonucleotide pyrophosphatase (E-NPP3)) [46]. Активация базофилов реализуется через специфические рецепторы на мембране этих клеток. Дегрануляция базофилов сопровождается появлением активационных молекул – CD203c и CD63 [48].

В настоящее время тест на определение количества активированных базофилов изучается с целью его использования для выявления аллергии и псевдоаллергии. Предлагают его использовать при получении противоречивых данных по результатам обследований, а также при выявлении отрицательных результатов кожных тестов и специфических IgE. Тест дает возможность оценить спонтанную активацию базофилов периферической крови пациента, позволяет воспроизвести *in vitro* контакта с предполагаемым аллергеном

(спонтанная и индуцированная активация базофилов) [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные научные данные о роли Т- и В-лимфоцитов, а также о значении тучных клеток в патогенезе бронхиальной астмы необходимы для выбора патогенетической терапии заболевания, а также для разработки методов профилактики и реабилитации пациентов с этой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for asthma – NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2016. [Electronic resource]. – 2016. Mode of access: www.ginasthma.org. – Date of access: 20.12.2017.
2. Therapeutic Ultrasound Promotes Reperfusion and Angiogenesis in a Rat Model of Peripheral Arterial Disease/B. Nazer [et al.]//Circ J. – 2015. – Vol. 79 (9). – P. 2043-2049.
3. Жаворонок, И.П. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот и низко интенсивного лазерного излучения на температуру и основной обмен у крыс при системном воспалении/И.П. Жаворонок, А.Ю. Молчанова, В.С. Улащик//Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – №4. – С. 44-49.
4. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / А. А. Баранов и [и др.]. – Москва, 2017. – 68 с.
5. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой/Л. М. Беляева [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – №5 (11). – С. 112-129.
6. Нагаткин, Д.А. Оценка контроля и степени тяжести бронхиальной астмы: современная парадигма /Д.А. Нагаткин, О.В. Нагаткина, А.В. Жестков// Астма и аллергия. – 2014. – №4. – С. 13-16.
7. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии/А. Чучалин // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, №3. – С. 5-11.
8. Пампура, А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии/А.Н. Пампура//Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №1. – С. 7-15.
9. Аллергические болезни/Д.К. Новиков [и др.] – Витебск: Витеб. гос. ун-т, 2012. – 204 с.
10. Титова, Н.Д. Аутосеротерапия как неспецифический и специфический метод лечения аллергических заболеваний/Н.Д. Титова, О.В. Смирнова// Российский аллергологический журнал. – 2011. – №4 (1). – С. 380-381.
11. The chemokines secretion and the oxidative stress are targets of low-level laser therapy in allergic lung inflammation/J.L. Costa Carvalho [et al.]//J. Biophotonics. – 2016. – Vol. 9 (11-12). – P. 1208-1221.
12. Смирнова, О.В. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы/О.В. Смирнова, Л.П. Выхристенко//Медицинские новости. – 2011. – №5. – С. 18-19.
13. CD4+ T cells enhance the unloaded shortening velocity of airway smooth muscle by altering the contractile protein expression/O.S. Matusovsky [et al.] // J. Physiol. – 2014. – Vol. 15 (592). – P. 2999-3012.
14. MicroRNA regulation of type 2 innate lymphoid cell homeostasis and function in allergic inflammation / P. B. Singh [et al.]//J. Exp Med. – 2017. – Vol. 214 (12). – P. 3627-3643.
15. Phenotypic and genotypic association of epithelial IL1RL1 to human TH2-like asthma/R. S. Traister [et al.]//J. Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 135 (1). – P. 92-99.
16. Титова, Н.Д. Обоснование применения ауто-серотерапии при атопическом дерматите у детей/Н.Д. Титова, Е.Г. Асирян//Рецепт. – 2011. – №1 (75). – С.59-66.
17. Therapeutic Ultrasound Promotes Reperfusion and Angiogenesis in a Rat Model of Peripheral Arterial Disease/B. Nazer [et al.] // Circ J. – 2015. – Vol. 79 (9). – P. 2043-2049.
18. Role of Tyk-2 in Th9 and Th17 cells in allergic asthma / C. Übel [et al.] // Sci Rep. – 2014. – №4. – P. 58-65.
19. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach / J. Michael [et al.] // Int J. Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. – Vol. 9. – P. 945-962.
20. Asthma phenotyping, therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? / A. Sittka [et al.] // Pediatr. Res. – 2013. – № 73. – P. 543-552.
21. Fajt, M. L. Biologic therapy in asthma: entering the new age of personalized medicine/M.L. Fajt, S.E. Wenzel // J. Asthma. – 2014. – Vol. 51 (7). – P. 669-676.
22. Increased activation-induced cell death of high IFN-gamma-producing T(H)1 cells as a mechanism of T(H)2 predominance in atopic diseases/T. Akkoc [et al.]//J. Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol. 121. – P. 652-658.
23. The microbiology of asthma / M. R. Edwards [et al.] // Nature Reviews Microbiology. – 2012. – Vol. 7. – P. 459-471.
24. Allie, S.R. Pulmonary immunity to viruses/S.R. Allie, T. D. Randall//Clin Sci (Lond). – 2017. – №131 (14). – P. 1737-1762.

25. Изучение баланса Th1/Th2-иммунного ответа при вирус-индуцированных осложнениях бронхиальной астмы/А.Р. Гайсина [и др.]//Российский алергологический журнал. – 2016. – № 4-5. – С. 20-28.
26. Small interfering RNAs targeted to interleukin-4 and respiratory syncytial virus reduce airway inflammation in a mouse model of virus-induced asthma exacerbation/M.R. Khaitov [et al.]//Human gene therapy. – 2014. – Vol. 7. – P. 642-650.
27. The association of atopy with again of function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor/G.K. Hershey [et al.]//New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1720-1725.
28. Liu, W. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells./W. Liu, A.L. Putnam, Z. Xu-Yu // J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 203 (7). – P. 1701-1711.
29. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология: руководство/Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М.: Мед. лит., 2009. – 464 с.
30. Регуляторные Т-клетки при аллергии у детей/А.Д. Донецкова [и др.]//Медицинская Иммунология. – 2008. – №10 (2-3). – С. 159-166.
31. Allergy-related changes in levels of CD8+CD25+FoxP3(bright) Treg cells and FoxP3 mRNA expression in peripheral blood: the role of IL-10 or TGF-beta/M. Eusebio [et al.]//J. Biol. Regul. Homeost Agents. – 2014. – №28 (3). – P. 461-470.
32. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов/Л.С. Литвинова [и др.]//Медицинская иммунология. – 2014. – №16 (1). – С. 7-26.
33. Содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой/Е.Э. Кремер [и др.]//Российский алергологический журнал. – 2011. – №5. – С. 21-25/
34. Regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma / H. Z. Shi [et al.]//Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 172-178.
35. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma/D. Raedler [et al.]//J. Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 135 (1). – P. 81-91.
36. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации/А.А. Баранов и [и др.]. – Москва, 2017. – 68 с.
37. B cell subsets are modulated during allergic airway inflammation but are not required for the development of respiratory tolerance in a murine model/A. Habener [et al.]//Eur J. Immunol. – 2017. – Vol. 47 (3). – P. 552-562.
38. Increased IgE+ B Cells in Sputum, but Not Blood, Bone Marrow, or Tonsils, after Inhaled Allergen Challenge in Subjects with Asthma/J.P. Oliveria [et al.]//Am J. Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 196 (1). – P. 107-109.
39. B-lymphocytes as key players in chemical-induced asthma/V. De Vooght [et al.]//PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (12). – P. 83228.
40. B-lymphocytes regulate airway granulocytic inflammation and cytokine production in a murine model of fungal allergic asthma/S. Ghosh [et al.]//Cell Mol Immunol. – 2015. – Vol. 12 (2). – P. 202-212.
41. House dust mite-driven asthma and allergen-specific T cells depend on B cells when the amount of inhaled allergen is limiting/M. Dullaers [et al.]// J. Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol. 140 (1). – P. 76-88.
42. Activation and inhibition of adaptive immune response mediated by mast cells/E. Toniato [et al.]//Conti Biol Regul Homeost Agents. – 2017. – №31 (3). – P. 543-548.
43. Синельникова, Н.А. Особенности иммунного ответа и активации базофилов у детей с хронической крапивницей/Н.А. Синельникова, Н.В. Бычкова, Н.М. Калинина//Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, №1. – С. 39-46.
44. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children /D.A. Hill [et al.]//Allergy. – 2014. – Vol. 69 (5). – P. 674-677.
45. Mast cell, pro-inflammatory and anti-inflammatory: Jekyll and Hyde, the story continues/P. Conti [et al.]// J. Biol Regul Homeost Agents. – 2017. – Vol. 31 (2). – P. 263-267.
46. Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation/K. Kabashima [et al.]//Immunol Rev. – 2018. – Vol. 282 (1). – P. 114-120.
47. Sputum basophils are increased in eosinophilic asthma compared with non-eosinophilic asthma phenotypes/ C.R. Brooks [et al.]//Allergy. – 2017. – Vol. 72 (10). – P. 1583-1586.
48. Янченко, В.В. Фенотипирование базофилов крови IgE-связывающим пептидом при хронической крапивнице/В.В. Янченко, О.Г. Величинская, Д.К. Новиков//Иммунопатология, алергология, инфектология. – 2014. – №2. – С. 19-22.
49. Identification and quantification of basophils in the airways of asthmatics following segmental allergen challenge/D. Dijkstra [et al.]//Cytometry A. – 2014. – Vol. 85 (7). – P. 580-587.
50. Role of Tyk-2 in Th9 and Th17 cells in allergic asthma /C. Übel [et al.]//Sci Rep. – 2014. – №4. – P. 58-65.